Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. Brückner)

Zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Augenhintergrundsveränderungen bei lymphatischen und myeloischen Leukosen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

ALDO ZUCCOLI

aus

Lugano

MUTTENZ-BASEL 1936
VERLAG: WILLY DÖHNEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. A. BRÜCKNER

Tag der Promotion: 5. März 1936

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit zugeeignet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546702_0096

Obschon die Zahl der klinischen und pathologisch-anatomischen Mitteilungen über Fundusveränderungen bei den verschiedenen Formen der Leukämie eine außerordentlich große ist, und viele Tatsachen des klinischen Geschehens und ihres anatomischen Substrates als gesichert gelten können, so sind dennoch beim Überblick über die Literatur verschiedene Lücken festzustellen, besonders was die pathologische Anatomie dieser Erkrankungen betrifft. Die entsprechenden zusammenfassenden Darstellungen von *Ginsberg* oder *Schieck* in Henke-Lubarsch's Handbuch der pathologischen Anatomie zeigen dies aufs Deutlichste.

Es scheint uns daher nicht ungerechtfertigt, in der Folge nach einem kurzen Überblick über die heutigen Ansichten über Genese und Wesen der Leukosen, auf die neuere Literatur der Klinik und pathologischen Anatomie der Augenhintergrundsveränderungen bei den verschiedenen Formen der Leukämie einzugehen. Ferner soll über 3 eigene klinisch und pathologisch-anatomisch untersuchte Fälle berichtet werden, die im Stande sein dürften, einen nicht unwesentlichen Beitrag zur Vervollständigung unserer Kenntnisse über die pathologische Anatomie der Fundusveränderungen bei Leukämie zu liefern.

Die Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, bei denen das Knochenmarkgewebe und das lymphatische System die wesentliche Rolle spielen, sind ihrem Wesen nach, pathologisch-anatomisch als Hyperplasien oder Metaplasien der einzelnen Organe oder Organsysteme aufzufassen. Klinisch werden sie als Leukämien oder Polyzythämien in Erscheinung treten. Eine fehlerhafte oder mangelhafte Funktion der Blutplättchen, die sich bei der überwiegenden Mehrzahl dieser Erkrankungen als accessorisches Symptom findet, erzeugt die hämorrhagische Diathese, die für all diese Erkrankungen charakteristisch ist.

Im Laufe der letzten Jahre hat sich die Auffassung über das Wesen dieser Erkrankungen z. T. recht wesentlich geändert, was

ganz besonders in der neueren Systematik dieser Affektionen zum Ausdruck kommt. Dies betrifft vor allem die verschiedenen Formen der Leukämie, von denen hier die Rede sein soll.

Bei den Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates, *Orth* nennt sie Hämoblastosen, hat man streng zwischen den krankhaften Veränderungen des Parenchyms und denen des interstitiellen Gewebes zu unterscheiden. Zu den ersteren rechnen wir die Leukosen, die akut oder chronisch als hyperplastische Wucherungen des myeloischen oder des lymphatischen Systems in Erscheinung treten können. Die Erkrankungen des interstitiellen Gewebes der Blutbildungsorgane faßt man unter dem Begriff der granulierenden Leukosen zusammen. Die echten Geschwülste des hämatopoetischen Apparates stellen endlich eine dritte Erkrankungsgruppe dar; sie können vom Parenchym oder vom Interstitium ausgehen und als Lymphosarkome und Myelome einerseits oder als echte Sarkome der Lymphknoten, als Endotheliome, Enchondrome oder andere dem bindegewebigen Zwischengewebe entstammende Tumoren in Erscheinung treten. Die in der Folge wiedergegebene Klassifikation der Erkrankungen des blutbildenden Systems soll diese Verhältnisse verdeutlichen. Die Tabelle beruht z. T. auf einer Darstellung von *Hirschfeld* und entspricht im wesentlichen den *Nägeli*'schen Prinzipien der Einteilung dieser Affektionen.

I. Hämoblasten-Leukosen (vom Parenchym ausgehend)

a) Chronische Leukosen:

1. Lymphadenosen:
   leukämische Lymphadenose
   aleukämische Lymphadenose
2. Myelosen:
   leukämische Myelose
   aleukämische Myelose

b) Akute Leukosen:

1. Akute Lymphadenose:
   akute leukämische Lymphadenose
   akute aleukämische Lymphadenose
2. Akute Myelose:
   akute leukämische Myelose

akute aleukämische Myelose
akute Monocyten-Leukose

c) Leukosen mit geschwulstartigem Wachstum:

Chlorolymphadenose (*Lehndorff*)
Chloromyelose

II. Entzündliche granulierende Lymphomatosen (vom interstitiellen Gewebe ausgehend)

a) tuberkulöse Lymphomatose
b) luetische Lymphomatose
c) lepröse Lymphomatose
d) Lymphogranulomatose (*Paltauf-Sternberg*)

III. Echte Geschwülste des hämatopoetischen Apparates

a) Lymphosarkom (*Kundrat*)
b) multiple Myelome
c) Bindesubstanzgeschwülste

Über das Wesen und die Genese all dieser Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates hat auch die neueste Forschung keine Klarheit zu schaffen vermocht. Wir wissen heute noch nicht, warum und unter welchen Bedingungen eine Leukämie entsteht.

Während die früheren hämatologischen Untersucher sich damit begnügten, quantitativ die Veränderungen im weißen Blutbild festzustellen, hat die neuere hämatologische Forschung sich vor allem mit den qualitativen Veränderungen der einzelnen im Blute auftretenden weißen Blutzellen befaßt. Damit ist heute auch die scharfe Trennung zwischen Leukämie und der von *Cohnheim* als Krankheit sui generis beschriebenen Pseudoleukämie fallen gelassen worden.

Viele dieser sogenannten Pseudoleukämien verlaufen mit einer allgemeinen Lymphdrüsenschwellung bei anfänglich völlig negativem Blutbefund. Im Laufe der Krankheit treten jedoch zunächst qualitative, dann auch quantitative Veränderungen des weißen Blutbildes zutage. So faßt man heute die Pseudoleukämie eigentlich nur noch als ein klinisch besonderes Prodromalstadium einer echten Leukämie auf. Bei anderen Fällen von sogenannter Pseudoleukämie bleibt dagegen das Blutbild im ganzen Verlauf der Erkrankung ein mehr oder weniger qualitativ

und quantitativ normales. Genauere Untersuchungen konnten dartun, daß es sich in diesen Fällen um entzündlich granulierende Lymphomatosen meist tuberkulöser Natur, oder um Fälle von Lymphogranulomatose im *Sternberg* schen Sinne handelte.

So ist man heute stets bemüht, das Wesen eines pseudoleukämischen Syndroms zu klären. *Konrad* hat fernerhin verschiedene Fälle von Pseudoleukämie als Lymphosarkomatosen erkennen können. Es handelt sich dabei um eine auf das gesamte lymphatische Gewebe beschränkte, hochgradig aggressive, hyperplastische Tumorbildung.

Das Chlorom, das allgemein als bösartiger Tumor, meist als besondere Form des Sarkoms, aufgefaßt wurde, gilt heute lediglich als eine besondere Erscheinungsform der Leukämie, das als Chloromyelose oder Chlorolymphatose in Erscheinung treten kann und dadurch charakterisiert ist, daß diese Erkrankung besonders zu parostealen, hyperplastischen Gewebsmetaplasien und einer auffällig grünlichen Verfärbung des Knochenmarkes führt. Das Chlorom befällt gern die Haut, vor allem das Oberlid und die Orbita, sodaß es zu Exophthalmus, Chemosis und Lidödem führen kann. Die Krankheit tritt besonders im Kindesalter und bei jüngeren Individuen auf und bevorzugt das männliche Geschlecht. Das Wesen und die Entstehung der grünlichen Verfärbung des Knochenmarkes ist noch unklar. Man glaubt neuerdings, daß sie durch ein hämatogenes Pigment bedingt ist, wahrscheinlich das Bilirubin, das durch Oxydation in Biliverdin umgewandelt wird. Das Blutbild ist charakterisiert durch schwere Anämie, morphologische Veränderung der Erythrozyten, Anwesenheit von Normoblasten, Vermehrung der weißen Blutkörperchen, Vorkommen von Myelozyten und Promyelozyten, sowie großen Lymphozyten.

Verglichen mit der Häufigkeit der Bluterkrankungen überhaupt und der doch fast regelmäßigen Beteiligung des Sehorganes ist die Zahl der klinischen und pathologisch-anatomischen Arbeiten auf ophthalmologischem Gebiet verhältnismäßig klein. Die älteren Beobachtungen haben einen nur relativen Wert, weil in diesen Arbeiten die Angaben über die qualitativen und quantitativen Veränderungen des Blutes in der Regel fehlen oder nur unvollständig sind. Trotz der weitgehend ausgebildeten Technik der Blutuntersuchung und der Kenntnis der verschiedenen Formen der morphologischen Blutbestandteile — die wir vor allem

Nägeli verdanken — sind wir über die Genese und damit über die Bedeutung einiger Zellformen auch heute noch völlig im Unklaren. Dies betrifft die Monozyten und die sogenannten Histiozyten.

Die ersten bei Leukämien ophthalmoskopisch festgestellten Veränderungen bestehen in einer orangeartigen Verfärbung des Fundus und einer auffälligen Erweiterung und Schlängelung der Blutgefäße. Erst die histologischen Untersuchungen haben das Wesen dieser Veränderungen klären können, und obwohl heute das Wesen der ophthalmoskopisch feststellbaren Augenveränderungen bei den Leukosen im Wesentlichen feststeht, so liegen, wie wir sehen werden, doch noch mehrere Unklarheiten vor, die einer Lösung bedürfen. Es ist mehrfach der Versuch gemacht worden, auf Grund ophthalmoskopischer Befunde die Differentialdiagnose der verschiedenen Formen der Leukämie zu klären. In der Folge hat es sich jedoch erwiesen, daß dies nicht möglich ist. Der ophthalmoskopische Befund ist für die eigentliche Diagnose nur von sekundärer Bedeutung. Er spielt dagegen bei der Beurteilung der Prognose und therapeutischer Erfolge eine nicht zu unterschätzende Rolle. Außerdem werden die bei der Leukämie auftretenden Veränderungen der Aderhaut und Netzhaut, die besonders im Bereich des hinteren Poles lokalisiert zu sein pflegen, infolge ihrer Beeinträchtigung des Sehvermögens den Patienten häufig zuerst zum Arzt führen.

So ist es in vielen Fällen dem Ophthalmologen vorbehalten, die Erkrankung zu diagnostizieren und die Patienten einer zweckmäßigen Therapie zuzuführen. Daraus erhellt die eminente Bedeutung der Kenntnis der bei der Leukämie in Erscheinung tretenden ophthalmoskopisch feststellbaren Fundusveränderungen. Je schwerer eine Leukämie ist, desto regelmäßiger finden sich Fundusveränderungen und desto ausgedehnter ist ihr Ausmaß. Besserungen des Allgemeinzustandes spiegeln sich fast regelmäßig in einem Rückgang der Fundusveränderungen wieder. Nach *Archangelskij* spricht das Auftreten gelblicher Herde am Fundus für einen schweren Verlauf, während sich feine Blutungen ohne Auftreten gelber oder weißer Herde bei den leichteren Formen vorfinden. Ganz allgemein sollen bei chronisch verlaufenden Leukämien die Patienten, welche keine Fundusveränderungen aufweisen, länger am Leben bleiben. *Borgeson* und *Wagener* fanden unter 138 Fällen von Leukämie bei 65 % ophthalmoskopisch feststellbare Augenhintergrundsveränderungen. Bei den akuten

Leukämien sind solche Veränderungen wesentlich zahlreicher, als bei den chronischen Formen, ebenso ist ihr Vorkommen häufiger bei myeloischen, als bei lymphatischen Leukämieformen festgestellt worden.

Die erste Beobachtung über Fundusveränderung bei Leukämie stammt von *Liebreich* (1861). Er fand die oben erwähnte Orangeverfärbung des Gesamtfundus, sowie starke Erweiterung der Gefäße. Diese Befunde sind später wiederholt bestätigt und in mancher Hinsicht ergänzt worden. Erst die pathologische Anatomie hat ihr Wesen klarstellen können.

Wenn wir die ophthalmoskopischen Befunde zusammenfassend überblicken, so ergibt sich Folgendes:

1. Die Farbe des Fundus ist sehr verschieden. Während sie öfters nur etwas abgeblaßt erscheint, finden sich gelegentlich auch blaurote, gelblich- bis graugrünliche oder orangerote Verfärbungen, die auch in fleckiger Anordnung vorkommen können. Ein Farbenunterschied zwischen der lymphatischen und myeloischen Form ist nicht festzustellen. Die Veränderung der Farbe ist kein konstantes Symptom, sehr oft wird sie vermißt. Über die Ursache dieses Befundes sind die Ansichten noch geteilt. Früher glaubte man, daß sie eine Folge der pathologischen Blutzusammensetzung sei und nahm an, die hellere Farbe der Blutsäule in den Chorioidealgefäßen erzeuge auch eine hellere Farbe des ganzen Fundus. Nach *Michel* soll der Hämoglobingehalt dabei die wichtigste Rolle spielen. *Leber* (*Scholtz*, *Bondi*, *Meller* und *Schmidt-Rimpler* pflichten ihm bei) sucht dagegen die Ursache in der normalerweise mehr oder weniger ausgesprochenen Pigmentierung des retinalen Epithels: wir kennen tatsächlich Fälle, bei denen trotz des ausgesprochen leukämischen Blutbefundes keine nennenswerte Farbveränderung am Fundus nachzuweisen war, insbesondere bei dunkelpigmentierten Individuen. Andererseits sind wiederum Fälle von Aleukämie bekannt, welche ausgesprochene Farbveränderungen aufwiesen. *Stock* sieht die Ursache verschiedener Fundusfärbung in der Lymphom-Entwicklung innerhalb der Aderhaut. Wäre dies jedoch der Fall, so sollte eine solche nur bei den lymphatischen Formen auftreten, die ja bekanntermaßen allein zur eigentlichen tumorartigen Infiltration des Gewebes führen. Wahrscheinlich kann die Farbveränderung des Fundus durch mehrere dieser Faktoren bedingt werden, die gelegentlich zusammen wirksam werden können.

2. Die Veränderungen an der Papille sind nicht selten. Die Grenze am nasalen Rand ist häufig verwaschen, die Farbe blaß. In anderen Fällen ist die Papille stärker gerötet und getrübt und dabei mehr oder weniger geschwollen. Häufig findet sich eine eigentliche Stauungspapille. So sahen *Larsson* und *Iven* in 14 Fällen von Leukämie viermal Stauungspapille. Bei diesen Fällen ergab die Lumbalpunktion einen erhöhten intracraniellen Druck und Zeichen mangelhafter Nierenfunktion. In einem Fall, über den *Kümmell* berichtet, wurde sogar eine Prominenz von 6—7 dptr festgestellt. Ödem und Schwellung des Papillenkopfes werden von *Oeller* und *Kambe* auf lokale Infiltrationsprozesse durch die krankhaft vermehrten Blutzellen zurückgeführt. Eine solche Annahme trifft indessen nicht immer zu. *Jaensch* glaubt mit *Kreibig* an eine intracranielle Ursache, allerdings nur in den Fällen, wo ein tatsächlich erhöhter Lumbaldruck gefunden wurde. *Del Duca* fand bei 5 Fällen von perniziöser Anämie und bei 4 Leukämie-Fällen ähnliche Veränderungen an der Papille, wie sie sonst bei der Meningitis serosa aufzutreten pflegen. *Del Duca* schließt sich der Ansicht von *Jaensch* an und hält diese Veränderung für die Folge einer intracraniellen Drucksteigerung, die durch die Einwirkung von Toxinen auf das Zentralnervensystem und die Plexus chorioidei hervorgerufen wird. Er sieht in dem sogenannten neuro-anämischen Syndrom, bestehend in Kopfschmerzen, Schwindel, tonischen und klonischen Krämpfen, Erregungs- und Depressionszuständen, den Ausdruck einer endocraniellen Drucksteigerung. Vorgenommene Lumbalpunktionen ergaben tatsächlich einen erhöhten Druck. Die Beschwerden verschwanden nach der Punktion und auch das Aussehen der Papille änderte sich bald. Die Netzhautverfärbungen und die Blutung blieben bestehen, dagegen verschwand allmählich das peripapilläre Ödem. Dieses verschiedenartige Verhalten nach der Herabsetzung des intracraniellen Druckes spricht für die verschiedene Genese dieser Symptome. Die Stauungspapille bei Leukämie erklärt *Behr* in seiner Theorie der allgemeinen Genese der Stauungspapille als eine aktive Lymphstauung im Sehnervenkopf infolge übermäßig starken Lymphaustrittes aus den funktionell geschädigten Gefäßwänden. So erklärt sich auch das Auftreten einer Stauungspapille ohne Vorhandensein einer intracraniellen Drucksteigerung.

3. Die Gefäßveränderungen sind bei der lymphatischen und der myeloischen Leukämie in mancher Hinsicht ver-

schieden. Klinisch tritt dies allerdings weniger deutlich hervor. Zunächst ist die Erweiterung und Schlängelung der Venen, selbst an den kleinsten Gefäßen, die besonders bei der myeloischen Form vorkommt, zu erwähnen. Bei der lymphatischen Leukämie werden solche Veränderungen in der Regel vermißt. Die Farbe der Venen ist hell. Die Arterien sind im allgemeinen wenig verändert, auch ihre Farbe ist oft heller, sodaß Arterien und Venen schwer von einander zu unterscheiden sind. Diese Verfärbung ist differentialdiagnostisch bedeutsam gegenüber anderen Allgemeinerkrankungen, die ebenfalls zu Erweiterung der Gefäße, vor allem der Venen, führen können (Sinusthrombose, Polycythämie, Skorbut).

Grunert teilte 1921 bei einem Falle von Leukämie mit, daß er in den größeren Venenstämmen Blutbewegung gesehen habe und beschrieb diese als „ein feines Rieseln, wie wenn sich Sand in durchsichtigen roten Glasröhren fortbewegen würde". Diese Beobachtung finden wir in der späteren Literatur von *Dimmer* und *Weintraub* bestätigt. *Weintraub*'s Untersuchungen im rotfreien Licht ergaben, daß diese Erscheinung nicht nur in den größeren Venen, sondern auch in peripheren Gefäßen und in den Arterien häufig anzutreffen ist.

4. Die Blutungen im Fundus sind sowohl bei der lymphatischen wie bei der myeloischen Leukämie sehr häufig. Ihre Zahl und Ausdehnung können sehr verschieden sein; sehr oft treten sie allerdings zentral und peripapillär auf. Aus Farbe, Ort und Ausdehnung der Haemorrhagien dürfen keine diagnostischen Schlüsse gezogen werden. Sie unterscheiden sich nicht von den bei anderen Erkrankungen vorkommenden Blutungen.

5. Weiße Herde kommen fast nur bei den myeloischen Leukämien vor, während sie bei den lymphatischen Formen sehr selten sind. Meist zeigen sie gelblich-weiße Farbe sowie rundliche Form und imponieren in der Regel als rotumrandete prominierende Knötchen. Neben eigentlichen Prominenzen finden sich auch nicht prominierende weiße Flecken, meist von streifiger Anordnung: umschriebene Herde ganglioform-degenerierter Nervenfasern, wie wir sie bei der Retinitis albuminurica zu sehen pflegen.

Pathologisch-anatomische Befunde.

Ohne vorläufig auf die Pathogenese der Augenhintergrundsveränderungen, die später eingehender betrachtet werden sollen, einzugehen, beschreiben wir in der Folge die für Leukämien

charakteristischen Veränderungen, die in erster Linie die Uvea betreffen.

Bei der myeloischen Leukämie, und zwar nur bei dieser, finden wir in der Chorioidea eine auffallend pralle Füllung der dilatierten Gefäße mit pathologischen Blutzellen, während in der Regel eine extravasculäre Infiltration ganz zurücktritt. Die Aderhaut ist im Gegensatz zur lymphatischen Form nur leicht verdickt. Der intravasculäre Zellreichtum kann so groß sein, daß die Gefäßwände infolge der Dehnung bei den gewöhnlichen Färbemethoden nicht mehr zu erkennen sind und erst die Darstellung der elastischen Fasern den Beweis erbringen kann, daß alle weißen Blutkörperchen tatsächlich innerhalb der Gefäße liegen. In allen sicheren Fällen myeloischer Leukämie, die bis jetzt in der Literatur beschrieben und unlängst von *Kümmell* zusammengestellt wurden, fanden sich niemals Infiltrate im Stroma.

Anders verhält es sich bei der lymphatischen Leukämie: hier finden wir die Chorioidea oft auf das 4—5 fache verdickt. Das ganze Stroma der Aderhaut zeigt eine diffuse, sehr dichte Infiltration mit weißen Blutelementen, die dazwischen liegenden Capillaren sind als solche überhaupt nicht mehr zu erkennen. Größere Gefäße treten als schwach mit Blutzellen erfüllte Lücken zwischen den Infiltrationsmassen hervor. Solche Veränderungen finden sich in erster Linie im hinteren Abschnitt der Chorioidea. Ein Übergreifen der Infiltration auf den Ciliarkörper ist gelegentlich, wenn auch sehr selten, beobachtet worden. Die extravasculäre Aderhautdurchsetzung kommt nach Angaben von *Meller* nicht nur bei der chronisch lymphatischen, sondern auch bei der akuten großzelligen Form der lymphatischen Leukämie vor. Auffallenderweise handelte es sich bei den bisher beschriebenen Fällen von Aderhautinfiltration um großzellige, akut verlaufende Formen. Die einzige Ausnahme stellt eine Beobachtung von *Kubik* (1932) dar, der eine ausgesprochen kleinzellige Form fand, bei der es jedoch nicht zu einer intravasculären Infiltration, sondern lediglich zu praller Füllung der Aderhautgefäße mit den pathologisch vermehrten Lymphozyten kam — ein Verhalten, wie es sonst für die myeloische Leukämie charakteristisch ist. Die anatomischen Veränderungen der Retina entsprechen den klinischen Befunden. Im allgemeinen kann man allerdings sagen, daß die myeloische Leukämie und besonders ihre akuten Formen eher zu Schädigungen der Netzhaut führen, als die lymphatische

(Ödem, Blutungen, Leukozytenherde). Anhäufungen von weißen Blutkörperchen, die teilweise eine beträchtliche Größe erreichen, werden besonders oft bei der myeloischen Leukämie beschrieben. Sie scheinen bei den lymphatischen Formen seltener vorzukommen. Die Blutungen zeichnen sich durch reichlichen Gehalt an Leukozyten aus, wobei diese meistens das Zentrum des Herdes ausfüllen, während sich die Erythrozyten an der Peripherie befinden. Nach *Murakami* stellen diese Herde nur Querschnittsbilder einer den Gefäßen entlang verbreiteten Leukozyteninfiltration dar. Die Netzhautgefäße sind teilweise gestaut und unregelmäßig gefüllt. *Murakami* bezeichnet diesen Zustand als „ampullenförmige Varikositäten". Die perivasculären Räume sind häufig erweitert. Auch kommen exsudative Prozesse jeden Grades vor und zwar vom leichten Ödem mit partieller Hypertrophie der *Müller*'schen Fasern bis zu ganz schwerer herdförmiger Zerstörung der Netzhautelemente. Die inneren Netzhautschichten, besonders die Nervenfaser-, Ganglien- und innere Körnerschichten, können in solchen Fällen 2—3 fache Verbreiterung aufweisen.

Ebenso wie an der Netzhaut ist es auch durch die histologische Untersuchung der Papille nicht möglich (abgesehen von der Differenzierung der weißen Blutkörperchen), die Differentialdiagnose zwischen den verschiedenen Leukämieformen zu stellen. Bei beiden Untersuchungsarten zeigt die Sehnerveneintrittsstelle das typische Bild einer Stauungspapille, wobei vom leichten Ödem mit Lockerung der Nervenfasern bis zur pilzförmigen Prominenz alle Grade beobachtet werden können. Bei beiden Formen kann es zu einer Erweiterung des Opticusscheidenraumes kommen, wobei dieser mehr oder weniger stark mit Leukozyten infiltriert ist. Die Infiltration erstreckt sich in einzelnen Fällen bis in die interfasciculären Räume hinein.

In der Folge soll über drei Fälle von Leukämien berichtet werden, die ophthalmoskopisch beobachtet wurden und bei denen eine histologische Untersuchung der Bulbi vorgenommen werden konnte. In allen drei Fällen fanden sich pathologisch-anatomische Veränderungen, wie sie bis jetzt bei Leukosen noch nicht beschrieben sind; sie scheinen uns daher besonderes Interesse beanspruchen zu dürfen.

Fall 1.

44jährige Frau, die schon seit 3 Jahren in ärztlicher Behandlung steht wegen einer in der Medizinischen Klinik Basel festgestellten chronischen myeloischen Leukämie. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme. Brechreiz. Cephalgien. Schmerzanfälle im ganzen Körper mit Temperatursteigerung. Am 29. III. 1934 in die Medizinische Klinik Basel (Vorsteher: Prof. Dr. R. Stähelin*) eingewiesen. Status praesens: Die Milzgegend ist stark druckempfindlich. Die Milz überragt den Rippenbogen um 4 Q.F. Leber nicht palpabel. Das Blutbild am 31. III. 1934 ergibt folgenden Befund:

Erythrozytenzahl:	4 284 000	Lymphozyten:	3 %
Hämoglobin:	83/95	Plasmazellen:	0 %
Index:	1,02	Monozyten:	5 %
Leukozytenzahl:	112 000	Myeloblasten:	30 %
Segmentkernige:	15 %	Normoblasten:	1 %
Stabkernige:	13 %	Megaloblasten:	1 %
Myelozyten:	32 %	feine Polychromasie,	
Eosinophile:	1 %	Anosicytose,	
Basophile:	1 %	Blutplättchen vermindert.	

Die Temperatur schwankt täglich zwischen 37 und 38°. Am 1., 9. und 11. IV. Schüttelfrostanfälle mit 40° Fieber. Untersuchung auf Malariaplasmodien immer negativ. Wiederholte Röntgenbestrahlungen. Nach anfänglicher Besserung des Allgemeinbefindens und des Blutbildes tritt plötzlich am 2. V. mit einem Schüttelfrost starke Verschlechterung auf. Dabei steigt die Leukozytenzahl auf 362 000 mit 62 % Myelozyten, 15 % Myeloblasten, nachweisbaren Megalokaryozyten und Normoblasten. Die Lymphozyten sind auf 1 % gesunken. Erythrozyten 2 776 000. Die Milz reicht bis in die Nabelhöhe. Mundschleimhaut- und Gaumenblutungen.

Die am 4. V. vorgenommene ophthalmoskopische Untersuchung ergibt: Starke, dicht gefüllte Venen. Die Arterien sind etwas blaß. Beidseits finden sich spritzerförmige Blutungen etwas oberhalb der Papille in den innersten Netzhautschichten. Keine weißen Herde. Keine auffällige Verfärbung des Fundus. Am 8. V. Exitus letalis.

Aus dem Sektionsprotokoll: **)

Die Leber überragt den Rippenbogen um 3 Q. F., die Milz ebenfalls. Mesenteriale, axillare und inguinale Lymphdrüsen sind leicht vergrössert und gequollen. Die Milz misst 26:14:6 cm und wiegt 1240 gr. Die Pulpa läßt keinerlei Struktur mehr erkennen. Die Leber ist ebenfalls groß 26:4:10 cm und wiegt 2635 gr. Das Knochenmark ist von gallertiger Konsistenz und grünlicher Farbe, die nach kurzer Zeit blaß-rot wird. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß die Leber neben der typischen myeloischen Umwandlung im Kapillarblut ausgedehnte leukämische Metaplasie aufweist. Neben reifen Elementen finden sich zahlreiche unreife Formen mit nieren-

---

*) Die Krankengeschichte wurde uns von Herrn Prof. Dr. R. Staehelin in liebenswürdiger Weise überlassen.

**) Für die Überlassung der Bulbi, sowie der Sektionsprotokolle bin ich Herrn Prof. Gerlach, Direktor der Pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel zu Dank verpflichtet.

förmigem und gelapptem Kern. Die Milz zeigt schwerste Metaplasie mit fast vollkommener Substitution der malpighischen Elemente durch metaplastisches myeloisches Gewebe. Man findet vorwiegend unreife Formen. Das Knochenmark besteht aus unreifem, äußerst zellreichem myeloischen Gewebe mit sicheren Knochenmarkriesenzellen. In den Lungengefäßen ganze Thromben von myeloischen Elementen. In den Lymphdrüsen zwischen den noch erhaltenen lymphozytären Elementen finden sich zahlreiche, ziemlich diffus infiltrierende, ausgedehnte unreife und reife myeloische Zellen.

Diagnose: Chronische Myelozyten-Leukämie mit Übergang in akute Myeloblasten-Leukämie.

Histologische Untersuchung der Bulbi.

Beide Bulbi wurden, wie in allen drei Fällen, in *Zenker*'scher Flüssigkeit fixiert und in Celloidin eingebettet. Es wurden Färbungen mit Hämalaun-Eosin und van Gieson vorgenommen.

Im vorderen Bulbusabschnitt lassen sich, abgesehen von einer mäßigen Anschoppung der Gefäße, vor allem der Venen, mit weißen Blutzellen keine krankhaften Befunde erheben. Bei den Blutzellen handelt es sich um verschiedene Reifestadien der myeloischen Reihe, wobei Zellen mit großen, ungelappten, bläschenförmigen Kernen dominieren. Perivasculäre Infiltrate sind in ganz spärlichem Ausmaß im Bereich subconjunctivaler Gefäße nachzuweisen. Die Infiltrate bestehen aus Rundzellen der lymphatischen Reihe. Die Linse ist beim Schnittverfahren größten Teils ausgefallen. Sie weist keine krankhaften Veränderungen auf. Die Netzhaut zeigt im Bereich der Ora Ausbildung *Blessig*'scher Räume in mäßiger Zahl, besonders auf der nasalen Seite. Sowohl in der Peripherie als ganz besonders in den zentralen Teilen finden sich ausgedehnte Blutextravasate, welche besonders die inneren Teile der Netzhaut durchsetzen und z. T. zu ausgedehnter Zerstörung des nervösen Gewebes geführt haben. Die Blutextravasate bestehen z. T. aus Erythrozyten, sind jedoch durch einen auffallend starken Gehalt an weißen Blutelementen ausgezeichnet, die im wesentlichen der myeloischen Reihe angehören. Auch hier dominieren die myeloblastischen Formen. Beim Blutaustritt ist es zu einer ziemlich weitgehenden Zerstörung der Gefäßwände gekommen. Auffällig ist, wie die zentralen Teile des Extravasates, welches übrigens die Lamina interna deutlich glaskörperwärts vorwölbt, reich an weißen Blutzellen sind, während in der Peripherie die Erythrozyten dominieren. Sämtliche Netzhautgefäße, vor

allem die kleinen Venen, sind prall mit pathologischen Blutelementen erfüllt. Das Sinnesepithel ist noch recht gut erhalten, an einer Stelle findet sich eine kleine subretinale Blutung, die wiederum durch großen Reichtum an myeloischen Zellen ausgezeichnet ist. Die Aderhaut zeigt im Vergleich zur Norm keine nennenswerte Verdickung. Die Venen sind weitlumig und von dicht gedrängten myeloischen Blutelementen erfüllt. Neben der intravasalen Anhäufung der myeloischen Elemente finden sich jedoch auch im Stroma einwandfreie myeloische Zellen, die nicht an Gefäße gebunden sind. Solche Infiltrate sieht man besonders im ganzen Bereich des hinteren Poles, besonders auch in der Umgebung des Opticusaustrittes, während die peripheren Teile der Chorioidea frei von extravasaler Blutzellenanhäufung sind. Extravasate, die auf eine Gefäßruptur zurückzuführen wären, sind nicht nachzuweisen. Die Papille selbst zeigt geringgradige Schwellung durch ödematöse Lockerung der Nervenfaserschicht, außerdem aber infolge Infiltration durch myeloische Elemente, die zwischen die Nervenfasern eingedrungen sind. Auch die Gefäße im Opticusstamm zeichnen sich durch außerordentlichen Reichtum an myeloischen Zellelementen aus.

Nach *Ginsberg* soll pralle Ausfüllung der erweiterten Gefäße mit pathologischen Blutzellen bisher nur bei myeloischer Leukämie beobachtet worden sein, Lymphombildung in der Regel bei lymphatischen Leukosen, einmal bei Aleukämie.

Bei sicheren Fällen myeloider Leukämie finden sich nach *Kümmell*'s Angaben niemals Infiltrate, bei lymphoiden Formen niemals Gefäßerweiterung. Die Aderhautinfiltration bei lymphatischer Leukämie betrifft stets großzellige Formen. Kleinzellige Formen der lymphatischen Leukämie sollen nicht zu Aderhautinfiltrationen führen (*Kümmell* und *Meller*). *Kubik* beschrieb 1932 einen Fall von kleinzelliger akuter lymphatischer Leukämie, wobei die histologische Untersuchung des Augenhintergrundes die sonst für myeloische Leukämie charakteristischen Kriterien ergab: pralle Füllung der Gefäße und Erweiterung derselben bei fast völligem Fehlen einer intravasculären Infiltration.

Zur Klärung der Pathogenese der Aderhautinfiltrationen sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Die früheren Beobachter glaubten an eine Leukozytenauswanderung aus den Aderhautgefäßen, führten die lymphatischen Herde also auf eine Diapedese

der weißen Blutkörperchen zurück. *Leber* und *Stock* halten eine autochthone Vermehrung für das Wesentliche. Tatsächlich konnten sie auch in Schnitten zahlreiche Karyokinesen im Bereich der Infiltrate feststellen.

Meller ist der Ansicht, daß eine eigentliche neoplastische Bildung vorliegt, und zwar handle es sich, da normalerweise in der Aderhaut kein lymphatisches Gewebe vorkommt, um eine Tumorbildung heteroplastischer Natur. *Koyanagi* und *Triebenstein* sind dagegen der Auffassung, daß eine metaplastische Wucherung der adventitiellen Elemente vorliege, während *Meller* und *Kümmell* derartige Beziehungen zu den Gefäßhüllen negieren. Die Auffassung, daß die leukämischen Infiltrate auf metastatischem Wege entstehen, ist heute wohl allgemein fallen gelassen worden.

Kümmell meint in seiner Zusammenstellung über die leukämischen Augenveränderungen, daß echte leukämische Neubildungen in der Netzhaut, wenn auch sehr selten, vorkommen, jedoch wie in der Aderhaut nur bei der lymphatischen Form, daß dagegen die Herde bei myeloider Form, die ja oft bedeutende Größe erreichen, aus Extravasaten entstehen. *Kümmell* ist somit der Ansicht, daß durch Metaplasie nur lymphatisches Gewebe entstehen kann, niemals aber myeloische Infiltrate.

Umstritten wird auch noch die Frage der Genese der leukämischen Netzhautherde. Es gilt hier im Großen und Ganzen das Gleiche wie für die Aderhautveränderungen. Ungeklärt ist die Tatsache, daß sich in den leukämischen Netzhautherden im Zentrum die weißen Blutzellen und in der Peripherie die Erythrozyten finden. Nach *Oeller* soll dies dadurch zu erklären sein, daß die weißen Elemente leichter im Gewebe kleben bleiben und sich außerdem gegenseitig anziehen, ähnlich wie wir es bei der Präzipitatbildung in der vorderen Kammer feststellen können. Durch Apposition können so Herde von thrombusartiger Schichtung entstehen.

Murakami glaubt, daß die roten Blutkörperchen dank ihrer geringen Dimension leichter als die gröberen weißen Elemente in die tieferen, herdperipheren Teile vordringen können.

Im Gegensatz zu diesen Autoren, welche die Netzhautherde auf Haemorrhagien zurückführen, eine Ansicht, der sich die meisten Autoren angeschlossen haben, führen *Stock, Poncet, Perrin* u. a. die Herde auf eine Vermehrung der weißen Blut-

elemente an Ort und Stelle zurück. Neuerdings haben *Meller*, *Koyanagi* und *Kümmell* die neoplastische Genese postuliert, *Kümmell* allerdings nur für die lymphatische Form.

Unsere oben angeführte erste Beobachtung scheint insofern wichtig zu sein, als im Gegensatz zu den bisher in der Literatur festgestellten Befunden, neben einer beträchtlichen intravasalen Anhäufung myeloischer Blutelemente auch eine deutliche Infiltration des Zwischengewebes nachgewiesen werden konnte, die wohl durch Emigration der weißen Blutzellen aus den Blutgefäßen entstanden sein dürfte.

Fall 2.

Der 29jährige S. René wird am 5. September 1927 wegen Appetitmangel, Durstgefühl, Nachtschweiß, Auswurf und Temperaturen, die zwischen 37 und 38° schwanken in die Medizinische Klinik Basel eingewiesen. Status praesens: Axillardrüsen nicht deutlich vergrößert. Die Leber überragt den Rippenbogen um einen Q. F. Milz reicht etwas weiter nach unten als die Linea costoarticularis, sie ist nicht druckempfindlich. Das Blutbild am 7. IX. ergibt:

Erythrozytenzahl:	5696000	Myelozyten:	0%
Hämoglobin:	55/95	Eosinophile:	0%
Index:	0,51	Basophile:	0%
Leukozytenzahl:	16800	Lymphozyten:	88%
Segmentkernige:	5%	Plasmazellen:	0,7%
Stabkernige:	5,3%	Monozyten:	1,0%

Am 9. X. ist die Milz zum ersten Male deutlich fühlbar, und am Halse sind jetzt vergrößerte Lymphdrüsen palpierbar. Ständig sehr hohe Temperaturen von 39 bis 40°. Blutkulturen sind negativ. Die Indophenolblausynthese ergibt, daß es sich um sichere Lymphozyten handelt.

Ophthalmoskopischer Befund: Der Fundus ist im Ganzen von blasser Farbe. Papille unscharf begrenzt, nicht prominent. Keine Blutungen.

Am 23. X. ist zum ersten Mal ein positiver ophthalmoskopischer Befund zu erheben. Am linken Auge, nasal von der Papille, ist ein weißer Herd sichtbar, darunter eine kleine Blutung. Am rechten Auge sind, strahlenförmig um die Papille, mehrere Blutungen nachzuweisen. Am 30. X. sind die Fundusveränderungen deutlicher geworden, besonders am rechten Auge in der Papillengegend streifenförmige Retinalblutungen, dazwischen sind zahlreiche weiße Herde sichtbar. Die Peripherie ist frei. Am linken Auge sind vom Papillenrand nur noch zwei kleine Partien temporal

und nasal sichtbar. Der Rest ist durch die Blutung verdeckt. In der Macula sitzt eine dunkelrote isolierte Blutung. Peripherie beidseits blaß, aber frei von herdförmigen Veränderungen. Die Venen sind stark gestaut. Die weißen Herde zeigen meist einen schmalen roten Hof.

Das Blutbild am 6. X. ergibt: 57000 Leukozyten, davon keine Myelozyten, dagegen 95,4% Lymphozyten. Am 10. X. Exitus letalis.

Aus dem Sektionsprotokoll:

Die Leber überragt den Rippenrand um 2 Q. F. (Gewicht 2150 gr). Die Milz ist ebenfalls groß und mißt 16,5 : 3,5 cm, ist also doppelt so groß als der Norm entspricht. Gewicht 300 gr. Alle Lymphdrüsen sind stark vergrößert. Das Knochenmark des völlig aufgesägten Femurs weist neben festeren grauen Partien rötliche und gelbe, fettreiche Abschnitte auf.

Mikroskopische Untersuchung: Die Milz zeigt eine diffuse Durchsetzung mit runden, kleinen, lymphatischen Zellen, die alle von ziemlich gleicher Größe sind. Die Leber weist allerdichteste Lymphozyteninfiltrate der Glisson'schen Kapsel auf, sowie stellenweise auch Ausfüllung der Räume zwischen den Leberzellbalken mit Lymphozyten. Im Knochenmark findet sich starke lymphatische Hyperplasie. Die myeloischen Elemente sind äußerst spärlich, Erythroblasten sehr selten. Es fehlen Knochenmarkriesenzellen. Die Lymphdrüsen zeigen alle starke Hyperplasie der Lymphknoten.

Diagnose: Akute kleinzellige lymphatische Leukämie.

Histologische Untersuchung der Bulbi.

Conjunctiva und Cornea lassen keinerlei Besonderheiten erkennen. Das Cornealendothel ist zart. Die Gefäße am Limbus zeigen an einzelnen Stellen rundzellige Infiltrationen ihrer nächsten Umgebung. Einzelne größere Venen lassen vermehrten Gehalt an weißen Blutzellen (Lymphozyten) erkennen. Das Irisstroma ist zart und locker, frei von Infiltrationen, ebenso das Corpus ciliare. Die Ciliarfortsätze sind zart. Die Linsenkapsel ist überall intakt, die Linse selbst z. T. durch das Schnittverfahren zerstört. Die Sclera ist in den vorderen Teilen des Bulbus von richtiger Beschaffenheit, in den hinteren Teilen zeigen die sie durchsetzenden vorderen Ciliargefäße sehr dichte Infiltrationsmäntel, die aus kleinen Rundzellen bestehen. Die Chorioidea, im vorderen Bulbusabschnitt ohne irgendwelche pathologische Veränderungen, ist im Bereich des ganzen hinteren Poles mäßig verdickt und ganz erfüllt von vorwiegend kleinen Lymphozyten, die den Raum zwischen den Gefäßen der gröberen Gefäßschicht einnehmen. Die Infiltration ist eine diffuse, von einer Bildung umschriebener Lymphome kann

nicht gesprochen werden. Die Gefäße erscheinen flach zusammengedrückt und enthalten nur hie und da vermehrte weiße Blutzellen vom Typus kleiner Lymphozyten. Die Pigmentepithelschicht ist intakt. Die Retina ist stellenweise durch ein Exsudat flach von der Unterlage abgehoben. An einzelnen Stellen finden sich direkt unter dem Pigmentepithel kleine Blutungsherde. Das Sinnesepithel zeigt beginnende kadaveröse Verklumpung. Ein direktes Eindringen der Lymphozyten in die Retina läßt sich nirgends feststellen. Die äußeren Schichten zeigen bis auf eine Stelle keine Veränderungen. Dort hat eine ziemlich umfangreiche Blutung, die am Pigmentepithel beginnt, die ganze Dicke der Retina durchsetzt. Die Schichtung der Netzhaut ist hier kaum mehr zu erkennen. Weitgehende Veränderungen finden sich in der Ganglienzell- und Nervenfaserschicht. Neben einer stellenweisen diffusen Durchblutung finden sich mehrere umschriebene Stellen, in deren Bereich die Nervenfasern schollig zerfallen sind. Ihr Querschnitt erscheint als dunkel-eosin gefärbte, dichte homogene Masse. Die kleineren Gefäße sind hier stellenweise ganz erfüllt mit kleinen Lymphozyten. Herde von variköser Nervenfaserdegeneration finden sich besonders in der Umgebung des Opticusaustrittes. Hier zeigen die größeren Gefäße neben vermehrtem Gehalt an kleinen Lymphozyten außerordentlich dichte Durchsetzung ihrer Wandschichten mit weißen Blutelementen lymphozytärer Natur. Da und dort finden sich sowohl in der äußeren retikulären als auch besonders im Bereich der Nervenfaserschicht, umschriebene Blutungen, die sich nicht durch auffällig hohen Gehalt an weißen Blutelementen auszeichnen. An einer Stelle hat eine solche Blutung die Nervenfaserschicht vollkommen zerstört und ist, unter teilweiser Zerstörung der Limitans interna, zwischen sie und die Glaskörpergrenzmembran vorgedrungen. Im Bereich der Sehnervenaustrittsstelle läßt sich eine sehr ausgesprochene ödematöse Lockerung der Nervenfasern feststellen, außerdem finden sich zwischen den Neuriten reichlich kleine Lymphozyten, die offenbar von den Infiltrationsherden im Bereich der Zentralgefäßmäntel aus vorgedrungen sind. Der angeschwollene Nervenfaserwulst, z. T. aus varikös degenerierten Fasern bestehend, drängt die angrenzende Retina vom Pigmentepithel ab, sodaß das Bild der Stauungspapille entsteht.

Bei den bisher in der Literatur beschriebenen Fällen von Aderhautinfiltration bei lymphatischer Leukämie handelte es sich

in allen Fällen ausnahmslos um großzellige Formen, eine Tatsache, die von den Autoren stets besonders betont worden ist. Erst *Kubik* konnte neuerdings über einen Fall von akuter lymphatischer Leukämie berichten, die zu einer Einschwemmung ausgesprochen kleinzelliger Elemente in die Aderhaut führte. In diesem Falle waren die pathologischen Zellen wie sonst bei myeloischer Leukämie nur intravasal anzutreffen, während Infiltrationen des interstitiellen Gewebes vermißt wurden. Unser zweiter Fall zeigt nun eine zweifellos kleinzellige Form von lymphatischer Leukämie, die pathologisch-anatomisch durch eine allerdichteste Infiltration des Gefäßzwischengewebes der Aderhaut charakterisiert ist. Innerhalb der durch die Infiltrationen zusammengepreßten Gefäße lassen sich nur ganz vereinzelt weiße Blutelemente nachweisen. Im Gegensatz zu den üblichen Befunden betraf die lymphatische Infiltration nicht nur die Schicht der großen und mittleren Gefäße, sondern auch in sehr ausgesprochener Weise die Choriocapillaris.

Fall 3.

Das 2½jährige Mädchen R. M. wurde am 6. X. 1934 ins Kinderspital Basel (Vorsteher: Prof. Dr. Wieland*) eingewiesen, mit der Angabe das Kind sei seit 8 Tagen appetitlos und empfinde eine starke Schmerzhaftigkeit am ganzen Körper bei Berührungen.

Bei der Untersuchung fand man einen sehr großen Milztumor. Die Milz überragt die Nabelhöhe um 2 Q. F. Deutlich gut palpierbare und vergrößerte Leber. Die Abendtemperaturen übersteigen täglich 39°. Blutstatus am 6. X. 1934.

Haemoglobin: 65%	Basophile Myelozyten: 0,5%
Erythrozyten: 3360000	Myelozyten: 0,5%
Leukozyten: 220000	Lymphoblasten: 70%
Eosinophile Myelozyten: 2%	(oxydasenegativ)
Eosinophile Leukozyten: 15%	(Mikromyeloblasten ?)

Blutstatus am 13. X. 1934:

Haemoglobin: 35%
Erythrozyten: 2016000
Leukozyten: 502000

Die augenärztliche Untersuchung am 6. X. ergab: Beidseits Protusio bulbi (Exophthalmus). Rechte Schläfenseite stark verdickt. Am Fundus beidseits ein Papillenödem leichten Grades nachweisbar. Die Farbe des Fundus ist hell. Die Gefäße, be-

*) Herrn Prof. Wieland spreche ich für die liebenswürdige Überlassung der Krankengeschichte meinen verbindlichsten Dank aus.

sonders die Venen, stark gefüllt und geschlängelt. Keine Blutungen und keine Herde nachweisbar.

Unter zunehmender Verschlechterung am 13. X. Exitus letalis.

Aus dem Sektionsprotokoll:

Die Milz ragt nach abwärts bis zum kleinen Becken und mißt 18,5: 11,5:4,5 cm bei einem Gewicht von 500 gr. Auch die Leber ist groß (920 gr), sie überragt den Rippenbogen um nahezu 2 Q. F. Im vorderen Madiastinum findet sich eine tumorförmige hochgradige Verdickung des Thymuskörpers. An der Innenfläche der Orbita finden sich, dem Periost angelagert, rötliche blutreiche Einlagerungen. Das Knochenmark ist hier wie am Schädeldach deutlich verdickt, besonders auch beim Durchtritt des Opticus in die Orbita.

Mikroskopische Untersuchung:

Die Milz zeigt eine auffallend schwere Metaplasie wobei, es kaum mehr möglich ist, die Follikel von der Pulpa zu trennen. Nur da und dort finden sich schärfer abgegrenzte typische malpighische Körperchen mit größeren zentralen Keimzentren. In der Pulpa neben zahlreichen, sicher lymphatischen kleinen Zellelementen einzelne Plasmazellen und vor allem gelapptkernige Zellen eingestreut, wobei reife polynukleäre und auch Eosinophile gar nicht selten angetroffen werden können. Das Kapillarblut ist außerordentlich dicht von weißen Blutkörperchen durchsetzt. Unter diesen herrschen die Lymphozyten vor, während polynukleäre Leukozyten zwar vorhanden sind, aber ganz entschieden in der Minderzahl vorkommen. Auch die Oxydasereaktion zeigt, daß allenthalben im Schnitt der Milz zwar oxydasepositive Elemente vorhanden sind, der Großteil der Zellen jedoch eine Oxydasereaktion nicht gibt. Die Leber zeigt sehr intensive leukämische Metaplasie und Überschwemmung des Kapillarblutes mit weißen Blutkörperchen. Es finden sich vorwiegend lymphatische Elemente. Bei Oxydasereaktion sind wiederum sowohl in den leukämischen metaplastischen Bezirken als auch im Kapillarblut oxydasepositive Elemente zu finden, jedoch zeigt die weit überwiegende Zahl keine positive Oxydasereaktion. Die Thymusdrüse zeigt eine tumorförmige leukämische Metaplasie mit diffuser Infiltration. Dabei besteht die Umwandlung vorwiegend aus reifen und unreifen lymphatischen Elementen. Die mesenterialen, epibronchialen und Bifurkationslymphdrüsen zeigen ebenfalls mehr oder weniger intensive leukämische Metaplasie. Das Femurmark ist fast vollkommen metaplastisch und zeigt neben Elementen der myeloischen Reihe — Leukozyten kommen reichlich vor — sichere lymphatische Elemente. Die reifen Zellen sind entschieden in der Mehrzahl. Das Periost der Orbita zeigt allerdichteste leukämische Metaplasie, an der lymphatischen Natur der Elemente kann nicht gezweifelt werden.

Diagnose: Akute großzellige lymphatische Leukämie.

Histologische Untersuchung der Bulbi.

In den vorderen Abschnitten beider Bulbi können keine krankhaften Veränderungen nachgewiesen werden, abgesehen davon, daß sich im Lumen einzelner Ciliargefäße weiße Blutelemente in

vermehrtem Maße finden. Die Aderhaut zeigt auf den peripheren Schnitten annähernd normale Dicke (0,077 mm) und keine Infiltration des Stromas; dabei sind aber Venen und Arterien, besonders die der großen und mittleren Gefäßschicht, deutlich erweitert, die Venen noch mehr als die Arterien. Beide zeigen starke Ausfüllung der Lumina durch Blutzellen. Hie und da allerdings findet man eine leere Arterie, deren Lumen aber nicht kollabiert ist. Die Blutbestandteile zeigen im wesentlichen zahlreiche, sicher lymphatische Zellelemente mit einem dunkel gefärbten Kern ohne nachweisbaren Protoplasmahof. Daneben sind aber noch zahlreiche großkernige Zellen der lymphatischen Reihe vorhanden. Es sind dies einkernige, große Zellen mit einem deutlichen ungranulierten Protoplasma. Daß es sich dabei nicht etwa um Myeloblasten, sondern um Lymphoblasten handelt, läßt sich daraus ersehen, daß unter den ausgereifteren Formen keine granulierten Elemente zu finden sind (Myelozyten). Diese reiferen Zellen stellen vielmehr große Lymphozyten dar, hinter denen die kleinen Lymphozyten zahlenmäßig stark zurücktreten. Eingestreut findet man im Stroma auch noch vereinzelte gelapptkernige polynukleäre Zellen. Das Aderhautstroma zeigt keine nennenswerte Infiltration und ebenfalls keine bemerkenswerten Blutungen. Auf den Schnitten, die den hinteren Pol getroffen haben, nimmt die Dicke der Aderhaut beträchtlich zu. Die Gefäßwände sind trotz der starken Füllung der Lumina durch weiße Blutelemente überall gut nachweisbar, auch ohne Elasticafärbung. Der intravasculäre Sitz der Blutzellen ist eindeutig feststellbar. Nahe der Opticuseintrittsstelle erreicht die Aderhautdicke 0,154 mm. Auch hier sind die hinteren Ciliargefäße und Venae vorticosae frei von perivasculärer Infiltration. Der Sehnerv zeigt mäßige Erweiterung des Scheidenraumes, besonders des subduralen. Die lymphozytäre Infiltration ist sehr spärlich. Auch im subarachnoidealen Raum sind einige zellige Elemente nachweisbar, ebenso ist die lymphatische Infiltration im Parenchym des Sehnerven selbst sehr geringfügig. Sie findet sich im Wesentlichen entlang den interfascikulären Septen. Die Zentralgefäße sind leicht erweitert und mit weißen Blutelementen ausgefüllt. Es dominieren auch hier die großen Lymphozyten. Die Papille zeigt deutliche Prominenz. Die Netzhaut wird von den Nervenfasern zur Seite gedrängt und zum Teil vom Pigmentepithel losgelöst. Das Pigmentepithel ist überall erhalten, die Stärke der Pigmentierung allerdings sehr wechselnd; dort wo

sich umschriebene, subretinale Transsudate finden, ist der Gehalt der Zellen an Pigmentkörnchen stark reduziert; an diesen Stellen kann man eine deutliche Pigmenteinschwemmung in die subretinale Flüssigkeit feststellen. Eine Immigration lymphatischer Elemente aus der Aderhaut in die Netzhaut kann nirgends nachgewiesen werden. Im subretinalen Transsudat finden sich dagegen reichlich lymphozytäre Elemente. In der Netzhaut sind an mehreren Stellen, besonders im Bereich des hinteren Poles, feine Blutungen innerhalb der äußeren Körner- und äußeren reticulären Schicht zu sehen. Das Sinnesepithel ist noch gut erhalten, lediglich dort, wo es infolge der Transsudatbildung zu umschriebener Ablatio gekommen ist, läßt sich eine stärkere Verklumpung der Zapfen und Stäbchen nachweisen. In der Nervenfaserschicht finden sich mehrere Degenerationsherde aus ganglionär aufgetriebenen Nervenfasern. Die Gefäße sind stark erweitert und strotzend mit weißen Blutelementen erfüllt. Irgend eine perivasculäre Infiltration ist auch hier nicht zu bemerken. Die auffallendsten Veränderungen spielen sich im Bereich der Macula ab. Eine genaue Analyse des Befundes war nur mit Hilfe lückenloser Serienschnitte möglich.

Die Retina wird in der Gegend der Macula durch einen kugeligen, tumorartigen Lymphozytenherd von ihrer Unterlage abgelöst. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß der Herd z. T. intraretinal liegt. Die als heller Streifen kenntliche Sinnesepithelschicht wird girlandenartig nach hinten vorgestülpt und ist auf der Höhe des hinteren Tumorpoles eingerissen. Hier sieht man dichte großkernige Lymphozytenmassen zwischen Retina und Pigmentepithel eindringen. Auch in den peripheren Teilen des Herdes findet sich eine flache Ablatio, die dort durch erythrozytenhaltiges Transsudat hervorgerufen wird.

Der große submaculäre und intraretinale Lymphozytenherd zeigt auf Querschnitten zierliche konzentrische Schichtung der großen Lymphozyten. Erythrozyten lassen sich dazwischen nur in spärlicher Zahl nachweisen. Ganz vereinzelt sind auch kleine polymorphkernige Leukozyten anzutreffen. Im Zentrum des Herdes findet sich ein Gefäß, dessen Wandungen aufs Dichteste mit Lymphozyten infiltriert sind und an mehreren Stellen eine fast völlige Aufsplitterung der Wandung erkennen lassen. Das Lumen des Gefäßes ist ebenfalls dicht von weißen Blutelementen erfüllt. Im tumorartigen Herd läßt sich ein Reticulum nicht nachweisen. Karyokinesen sind nirgends nachzuweisen. Die inneren Netzhaut-

schichten sind gut erhalten. Die Gegend der Fovea springt fast 2 mm in den Glaskörperraum vor, die Vitrea ist intakt. Eine Einwanderung lymphatischer Zellen findet nicht statt.

Diese dritte Beobachtung zeigt, wie fließend die Übergänge im pathologisch-anatomischen Aspekt und wie uncharakteristisch die Befunde bei den verschiedenen Leukoseformen sind. In diesem dritten Fall handelt es sich um eine ausgesprochen großzellige Form lymphatischer Leukämie, deren anatomisches Bild eigentlich alle die Kriterien aufweist, wie wir sie sonst als typisch für die myeloischen Formen kennen: pralle Füllung der Aderhautgefäße mit pathologischen Blutelementen, Netzhautblutungen, Fehlen jeglicher Infiltration im uvealen Interstitium und in der Umgebung der Gefäße.

Besonders bemerkenswert ist der große intraretinale Lymphozytenherd im Bereich der Macula. Zweifellos handelt es sich hier nicht um eine metaplastische Lymphombildung. Dagegen spricht das Fehlen jeglicher lymphatischer Metaplasie in der Aderhaut und übrigen Netzhaut, das Fehlen eines Reticulum oder gar eines eigentlichen Stroma im Pseudotumor selbst, sowie die Tatsache, daß in der Maculagegend überhaupt kein mesodermales Gewebe in nennenswerter Menge vorhanden ist, das zu einer derartig mächtigen Wucherung hätte führen können. Einleuchtender ist die Ansicht, daß hier das Resultat rezidivierender Blutungen aus dem im Zentrum des Herdes nachgewiesenen Gefäß vorliegt. Durch leukämische Thromben ist es zunächst zum Verschluß des Gefäßes und Stauung gekommen; infolge vermehrten Druckes rupturierte das Gefäß. Die Blutungen erfolgten in das angrenzende retinale Gewebe offenbar in Schüben und führten so zu dem geschichteten Aufbau des „Pseudolymphoms".

In allen unseren drei Fällen ließ sich anatomisch eine Stauungspapille mäßigen Grades feststellen, die, ohne daß Zeichen allgemeinen Hirndruckes bestand, offenbar erst sub finem vitae entstanden und deswegen der ophthalmoskopischen Untersuchung entgangen ist. Ihr Zustandekommen läßt sich am ehesten mit *Behr* durch vermehrte Transsudation aus den Gefäßen erklären (aktive Lymphstauung). Neben der ödematösen Lockerung der Nervenfasern fanden sich bei unseren drei Fällen jedes Mal zwischen die Neuriten vorgedrungene weiße Blutelemente in reichlicher Menge, die offenbar aus den Zentralgefäßen und ihren Scheiden eingewandert sind. In ihrer Gesamtheit vervollständigen sie zusammen mit dem Ödem das klinische Bild der Stauungspapille.

Zusammenfassung.

1. Es konnte gezeigt werden, daß die myeloische Leukämie entgegen der allgemeinen Ansicht neben intravasaler Anhäufung pathologischer Blutzellen auch zu Infiltrationen des interstitiellen Gewebes führen kann.

2. Nicht nur die bisher bekannten großzelligen Formen, sondern auch die kleinzelligen akuten lymphatischen Leukämien können zu einer lymphomatösen Umwandlung des intervasalen Uvealgewebes führen. Diese Fälle brauchen nicht wie in der *Kubik*'schen Publikation durch eine sonst für myeloische Leukose charakteristische intravasale Anhäufung der pathologischen Blutelemente ausgezeichnet zu sein.

3. Die großzellige akute Form der lymphatischen Leukämie kann wie die myeloischen Formen zu praller Füllung der Uvealgefäße mit pathologischen Blutzellen führen, was stets eine starke Gefäßerweiterung zur Folge hat. Bei einem solchen Falle konnte ein ausgedehntes tumorartiges, teils submaculäres, teils intraretinales Pseudolymphom nachgewiesen werden, das seine Entstehung wahrscheinlich rezidivierenden Blutungen aus einer thrombosierten und aneurysmaartig erweiterten Macularvene verdankt. Eine autochthone Genese des Lymphoms durch Metaplasie kann ausgeschlossen werden.

4. Die Untersuchungen haben ergeben, daß die Lokalisation sowie die Eigenart der pathologischen Veränderungen bei den einzelnen Formen der Leukosen durchaus nicht immer scharf charakterisiert werden können. Es bestehen vielmehr zwischen allen Formen fließende Übergänge. Aus der Anordnung der pathologischen Blutelemente und der sekundären Veränderungen (Gefäßerweiterung, Blutung etc.) kann die Diagnose der einzelnen Leukosen nicht ohne weiteres gestellt werden, entscheidend ist neben einem genauen hämatologischen Status nur die genaue Analyse der im histologischen Schnitt gefundenen krankhaften Blutelemente.

Herrn Dr. *Rintelen* danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine Unterstützung.

Literaturverzeichnis.

Archangel'skij: Sovet. Vestn. Oftalm. **3**, 148, 1933. Ref. Zbl. 32, 330.

Bala Harufumi: Chuo-Ganka Iho **27**, 44, 1935. Ref. Zbl. 1935, 34, S. 301.

Barnert: Arch. of O. **53**, 454 1924.

Barclay: Canad. med. Assoc. J. **22**, 498, 1930.

Beauvieux: Arch. d'O. **50**, 377, 1933.

Behr: Graefes Arch. f. O. **165**, 101, 1920.

Bonnet: J. Med. Lyon **19**, 169, 1933.

Bonnet u. Paufique: Bull. Soc. opht. Paris 1933, Nr. **5**, p. 436.

Borgeson u. Wagener: Amer. J. med. Sci. **177**, 663, 1929.

Bruckner: Cas. lék. cesk. 1929 II, 1149 u. engl. Z. 1152. Ref. Zbl. 1930, 22, S. 586.

Del Duca: 31. Congr. Società Oftalmol. Italiana. Parma, 13. IX. 1932. Ref. Zbl. 1934, S. 75, Zbl. 1934, Bd. 30, S. 744.

Eleonskja: Russ. oft. Zschr. II, 189, 1930.

Fileti: Ann. di Ott. **56**, 97, 1928.

Gilbert-Kümmell-Schieck:: (Kurzes Hdb. d. Ophth. Brückner u. Schieck) Bd. V, 155, 510, 1930 u. Bd. VII, 68, 1932.

Goldbach: Arch. of O. **10**, 808, 1933.

Goldstein u. Wexler: Arch. of O. **13**, 26, 1935.

Grzedzielski: Klin. oczna **9**, 135, 1931. Ref. Zbl. 1932, Bd. **27**, 494.

Henke u. Lubarsch: Hdb. d. Spez. Pathol. Anat. Bd. 11, 1. Teil, 503 u. 672, 1928.

Jaensch. Graefes Arch. **122**, 618, 1929.

Koyanagi: Americ. J. of O. **34**, 203, 1917.

Kreibig: Z. f. A. **76**, 358, 1932.

Kubik: Kl. M. f. A. **88**, 689, 1932.

Kümmell: Graefes Arch. f. O. **95**, 1918.

Kümmell: Kl. M. f. A. **83**, 113, 1929.

Kusumoto: Act. s. o. Jap. **34**, 845, 1930. Ref. Zbl. 1931, Bd. 24, 37.

Kuwabara: Act. s. o. Jap. **37**, 1922 u. dtsch. Z. 152, 1933. Ref. Zbl. 1934, Bd. 31. 475.

Kyrieleis: Z. f. A. **82**, 15, 1933.

Larsson: Acta. ophthalm. (Kopenh.) **8**, 22, 1930. Ref. Zbl. 1930, 727.

Leber: Hdb. d. ges. Augenheilk. Bd. VII, 973, 1916.

Meller: Z. f. A. **15**, 538, 1906.

Meller: Graefes Arch. f. O. **62**, 130, 1906.

Morawitz u. Denecke: (Hdb. d. Inn. Med. Bergmann u. Staehelin) 4, 1. Teil, S. 162.

Murakami: Kl. M. f. A. **39**, 136. 1901.

Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik 370, 1923.

Peruzzi: Riv. di Pediatria **36**, 486, 1928.

Poyales: Progr. de la clin. **9**, 250, 1921. Ref. Zbl. 1921, Bd. 5, 455.

Pressburger: Z. f. A. **81**, 308, 1933.

Reese: Americ. J. of O. **16**, 718, 1933.

Reichling: Dtsch. Ophthalmol. Ges. Leipzig 1932. Ref. Zbl. 1932, **234**. 248.

Sachs: Arch. of O. **57**, 474, 1928.

Scholtyessek: Kl. M. f. A. **90**, 548, 1933.

Sidler-Huguenin: Kl. M. f. A. **67**, 55, 1921.

Tamaru: Okayama-Igakkai-Zasshi **41**, 2499, 1929. Ref. Zbl. 1930, 58.

Triebenstein: Kl. Mbl. f. A. **64**, 825, 1920.

Trömmer: Dtsch. Z. f. Nervenheilk. **100**, 233, 1927.

Weintraub: Z. f. A. **55**, 272, 1925.

Weve: Arch. f. A. **105**, 710, 1932.

Winkler: Z. f. Neurologie **137**, 385, 1931.